Prix Gobley – 1913 (1)

14

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1912-1913. N° 5

SUR LES IODHYDRINES DÉRIVÉES DE L'ÉTHER CINNAMYL-MÉTHYLIQUE

(ÉTUDE CHIMIQUE)

ET SUR L'ω-MÉTHOXY-MÉTHYL-ÉPHÉDRINE

(ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE)

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie),

Présentée et soutenue, le janvier 1913.

PAR

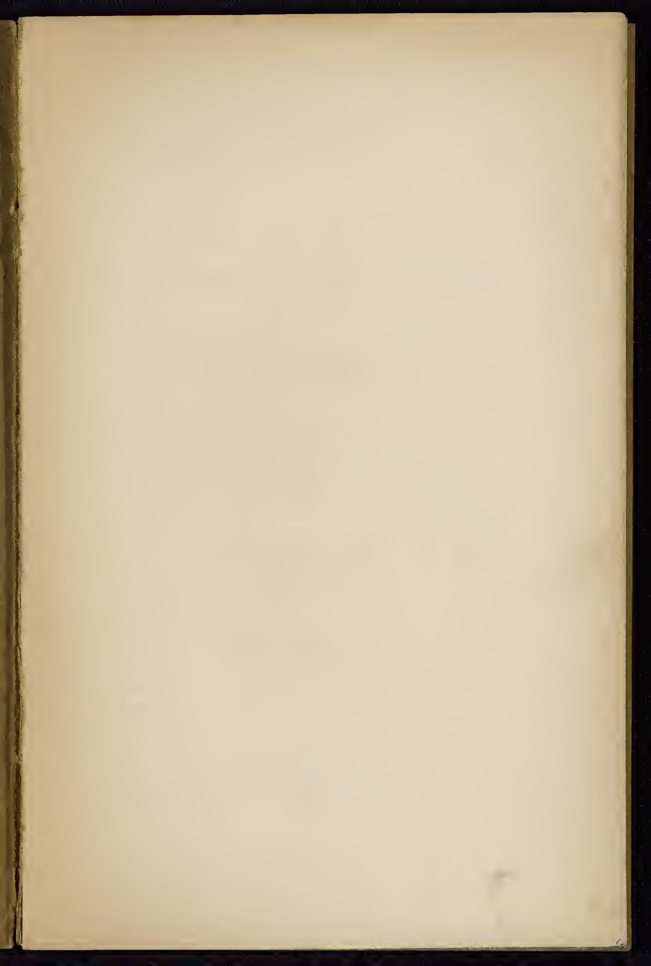
M. Henri BEAUFOUR

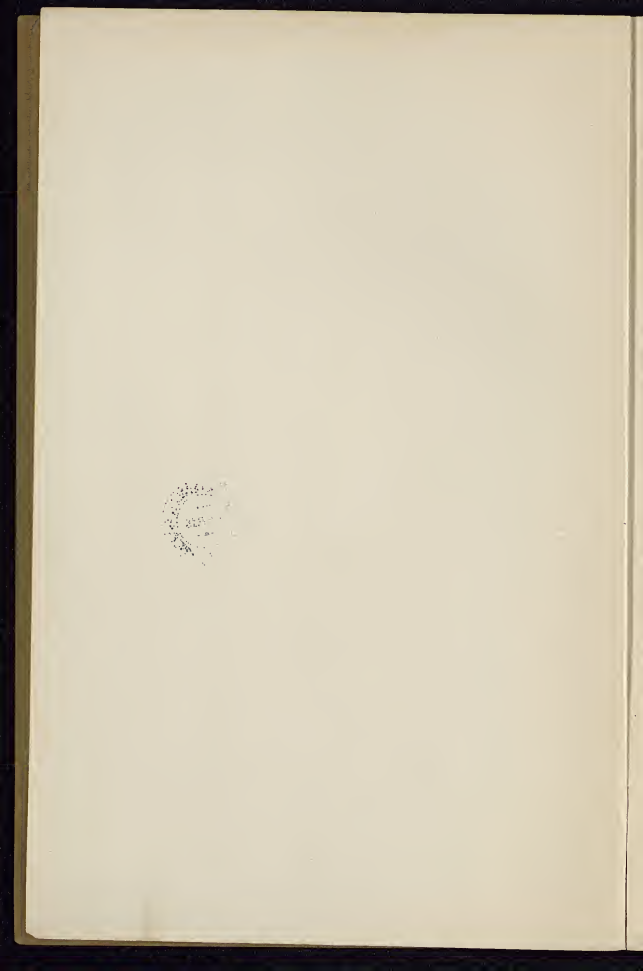
Pharmacien de 1re classe.
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Licencié ès Sciences.

JURY
MM. BÉHAL, *Président.*
PERROT, *Professeur.*
VALEUR, *Agrégé.*

ÉVREUX
IMPRIMERIE CHARLES HÉRISSEY
PAUL HÉRISSEY Succr.
4, RUE DE LA BANQUE, 4

1913





Prix Gobley 1913 (1)

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1912-1913. N° 5.

SUR LES IODHYDRINES DÉRIVÉES DE L'ÉTHER CINNAMYL-MÉTHYLIQUE

(ÉTUDE CHIMIQUE)

ET SUR L'ω-MÉTHOXY-MÉTHYL-ÉPHÉDRINE

(ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE)

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie),

Présentée et soutenue, le janvier 1913.

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE PARIS

PAR

M. Henri BEAUFOUR

Pharmacien de 1re classe.
Ancien interne des Hôpitaux de Paris,
Licencié ès Sciences.

JURY
MM. BÉHAL, *Président*.
PERROT, *Professeur*.
VALEUR, *Agrégé*.

ÉVREUX
IMPRIMERIE CHARLES HÉRISSEY
PAUL HÉRISSEY Succr.
4, RUE DE LA BANQUE, 4

1913

PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GAUTIER. Directeur, ✻, ❦ I.
N..., Assesseur.
E. MUSSON. Secrétaire, ✻, ❦ I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, O. ✻, ❦ I.	Botanique générale.
VILLIERS, ✻, ❦ I.	Chimie analytique.
BOURQUELOT, ✻. ❦ I.	Pharmacie galénique.
GAUTIER, ✻, ❦ I.	Chimie minérale.
RADAIS, ✻, ❦ I.	Cryptogamie.
BÉHAL, O ✻, ❦ I.	Chimie organique.
PERROT, ✻. ❦ I.	Matière médicale.
COUTIÈRE, ✻, ❦ I.	Zoologie.
BERTHELOT, ❦ I.	Physique.
GRIMBERT, ❦, I.	Chimie biologique.
MOUREU, Membre de l'Institut, ✻, ❦ I	Pharmacie chimique.
LEBEAU, ❦ I.	Toxicologie.
N...	Hydrologie et minéralogie.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, O. ✻, ❦ I.
Professeurs honoraires : M. JUNGFLEISCH, O. ✻, ❦ I, M. BOUCHARDAT, O. ✻, ❦ I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUERBET, ❦, I.	MM. GUÉRIN, ❦ I.
DELÉPINE, ❦. I.	GUÉGUEN, ❦ I.
VALEUR, ❦ A.	LUTZ, ❦ I.
BOUGAULT, ❦ I.	HÉRISSEY, ❦ I.
TASSILLY, ❦ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ❦ I.	Chimie générale.
COUSIN, ❦ I.	Chimie analytique.
SOUÈGES, ❦ A.	Micrographie.
MOURLOT, ❦ I.	Physique.
BARTHELAT, ❦ I.	Microbiologie.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER. ❦ A.
Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX. ❦ I.

A

M. LE PROFESSEUR A. BÉHAL,

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

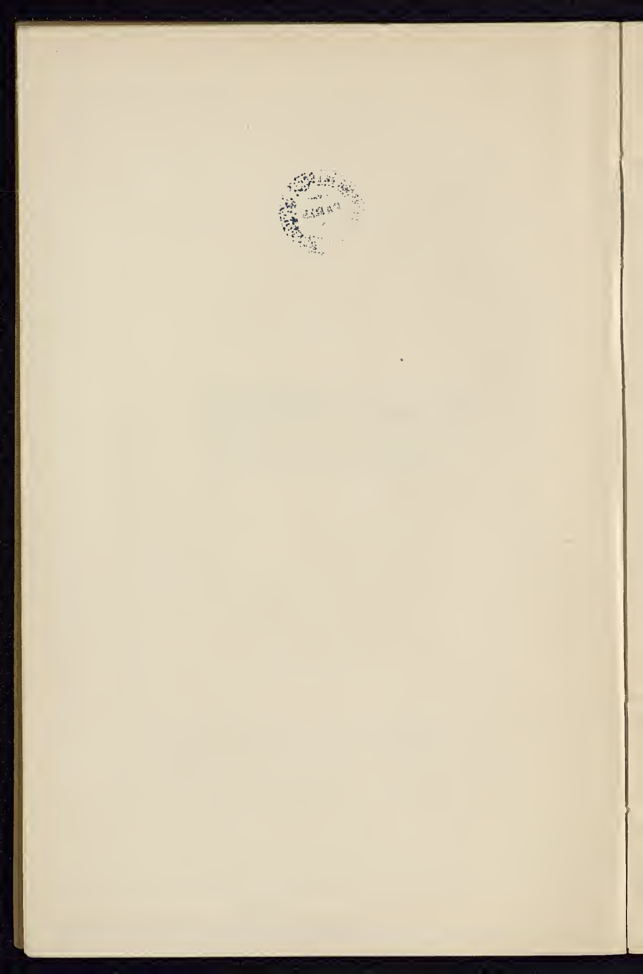
Hommage respectueux.

A

Monsieur M. TIFFENEAU,

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
PHARMACIEN DE L'HOPITAL BOUCICAUT.

Témoignage de reconnaissance et de sincère dévouement.





BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE PARIS

INTRODUCTION

Les composés éthyléniques fixent les éléments des acides hypochloreux et hypoiodeux pour donner les chlorhydrines et iodhydrines des glycols correspondants.

$$R - CH = CH - R' \xrightarrow{+ XOH} R - CHOH - CHX - R'.$$

Carius constata le premier cette union directe de l'acide hypochloreux « hydraté » avec les carbures non saturés et obtint avec l'éthylène le « glycol mono-chlorhydrique ».

$$C^2H^4 + ClOH = C^2H^4Cl\ (HO).$$

Schützenberger[1], en collaboration avec Lippmann, montra que l' « acétate de chlore » se comporte comme l'acide hypochloreux et Silva prépara par ce moyen la chlorhydrine de l'amylène.

Lippmann[2] établit que l'acide hypoiodeux peut être fixé sur l'amylène dans les mêmes conditions que l'acide hypochloreux, pour obtenir l'iodhydrine correspondante.

$$2C^5H^{10} + HgO + I^4 + H^2O = 2\ (I - C^5H^{10} - OH) + HgI^2.$$

M. Bougault[3], en appliquant la réaction de Hübl au dosage de diverses substances aromatiques non saturées, a constaté que les composés allylés et isoallylés (propénylés) sont transformés,

[1] Voir à ce sujet : Leçon professée devant la Société chimique, le 14 avril 1868, par P. Schutzenberger, *Sur le rôle de l'acide hypochloreux en chimie organique.*

[2] Lippmann. *Comptes rendus*, t. LXIII, p. 968 (1866).

[3] Bougault. *Ann. Chim. Phys.* [7], **25**, p. 483-574.

comme dans la réaction de LIPPMANN, en iodhydrines correspondantes. Mais, tandis que pour les premiers (allylés), la réaction se limite à la production de l'iodhydrine, exactement comme l'a observé LIPPMANN,

$$O^2CH^2-C^6H^3-CH^2-CH:CH^2+IOH \begin{cases} \nearrow O^2CH^2-C^6H^3-CH^2-CHOH-CH^2I \\ \searrow O^2CH^2-C^6H^3-CH^2-CHI-CH^2OH \end{cases}$$

Safrol.

il n'en est plus de même avec les isoallylés. Pour ceux-ci, la phase initiale a toujours lieu, mais l'iodhydrine formée subit sous l'action d'un excès d'oxyde jaune de mercure une élimination de HI avec transformation en aldéhyde de structure différente.

$$O^2CH^2-C^6H^3-CH:CH-CH^3 \longrightarrow \text{iodhydrine du glycol} \longrightarrow O^2CH^2-C^6H^3-CH\begin{cases} CHO \\ CH^3 \end{cases}$$

isosafrol.

M. BOUGAULT, après avoir étendu cette réaction à divers composés allylés et isoallylés, a constaté que le styrolène fonctionne d'une façon identique en donnant l'iodhydrine du phénylglycol; mais celle-ci ne peut perdre HI sous l'influence d'un excès d'oxyde de mercure, c'est seulement par le nitrate d'argent que cette iodhydrine se transforme en phénylacétaldéhyde.

MM. BÉHAL ET TIFFENEAU[1] ont montré que la réaction s'appliquait également aux composés pseudo-propényliques $R-C\begin{cases} CH^2 \\ CH^3 \end{cases}$ et ils ont établi que, dans toutes ces réactions, il y avait transposition moléculaire.

M. TIFFENEAU[2] a pu, par une généralisation de ces recherches, démontrer qu'il s'agissait dans tous ces cas d'une migration du phényle et qu'en définitive tous les composés de formule $Ar-\underset{\substack{| \\ R}}{C}=CH-R'$ étaient capables de fixer IOH, l'iode se plaçant sur le carbone éloigné du noyau, et de se transformer par action ultérieure de HgO ou de NO^3Ag en $R-CO-CH\begin{cases} R' \\ Ar \end{cases}$.

[1] BÉHAL ET TIFFENEAU. *Comptes rendus*, **132**, p. 561 ; *Bull. Soc. Chim.* [3], **25**, 275.

[2] TIFFENEAU. *Ann. Chim. Phys.* [8], **10**, p. 145-198 et 322-378.

Ainsi, pour que ces migrations se produisent, deux conditions sont nécessaires :

1° La présence dans le composé éthylénique envisagé d'un noyau aromatique migrateur ;

2° L'existence d'une chaîne éthylénique au voisinage du noyau.

Dans tous les autres cas, il pourra bien y avoir fixation de IOH[1], mais l'action ultérieure de l'oxyde de mercure ou de l'azotate d'argent ne fournira pas d'aldéhyde ou de cétone avec transposition moléculaire.

Il convient d'autre part de remarquer, comme l'a fait M. Bougault[2], que la fixation initiale de IOH qui, d'une façon générale, se produit indifféremment sur tous les composés éthyléniques, ne peut plus se réaliser quand il existe dans l'édifice moléculaire une fonction telle que amine ou phénol susceptible, dans certains cas, d'agir sur l'iode et l'oxyde de mercure et de troubler par suite la réaction principale.

C'est ainsi que se comporte l'isoeugénol $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH^3O}{OH}\!\!>\!C^6H^3 - C^3H^5$ dont la fonction phénolique libre empêche la formation de l'aldéhyde $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH^3O}{OH}\!\!>\!C^6H^3 - C^3H^5O$, alors que le méthylisoeugénol $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH^3O}{CH^3O}\!\!>\!C^6H^3 - C^3H^5$ fournit l'aldéhyde correspondant $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH^3O}{CH^3O}\!\!>\!C^6H^3 - C^3H^5O$.

A mon tour, je me suis demandé si la présence d'un oxhydrile alcoolique dans la chaîne propénylique modifierait la réaction et s'il suffirait de bloquer cet oxhydrile en l'éthérifiant pour qu'elle puisse se produire.

Je me suis adressé au terme le plus simple, à l'alcool cinnamique et à son éther méthylique $C^6H^5 - CH = CH - CH^2OCH^3$ et j'ai pu constater qu'en effet, l'alcool cinnamique ne fixe pas normalement IOH, alors que l'éther cinnamyl-méthylique addi-

[1] Cette fixation qui s'effectue dans un sens unique pour les composés non saturés aromatiques, paraît s'effectuer dans les deux sens possibles lorsqu'il s'agit de composés non saturés acycliques ou hydrocycliques (de Rességuier).

[2] Bougault (*loc. cit.*), p. 493.

tionne très aisément l'acide hypoiodeux et ses éthers (IOAlc) pour donner la monoiodhydrine et les alcoyl-iodhydrines correspondantes

$C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^2OCH^3$ et $C^6H^5 - CHO(Alc) - CHI - CH^2OCH^3$

comme le fait le phénylpropylène.

Toutefois, tandis que l'iodhydrine dérivée du phénylpropylène se transforme facilement en aldéhyde hydratropique[1] par l'action d'un excès d'oxyde jaune de mercure, la nouvelle iodhydrine que j'ai préparée résiste à l'action de ce réactif ; cette transposition exige l'emploi du nitrate d'argent.

Il s'agit là d'un cas particulier analogue à celui du styrolène[2] et du méthylstyrolène[3], mais aucune explication n'a été donnée sur cette exception, les exemples sont trop rares pour permettre de les comparer et on s'est borné jusqu'ici à de simples constatations. C'est ainsi que M. Tiffeneau a remarqué à propos du styrolène qu'il suffit de modifier le radical phényle par une substitution telle qu'un méthoxyle, pour que la transposition devienne possible par la seule action de l'oxyde de mercure. Il a pu ainsi transformer l'iodhydrine du paraméthoxystyrolène en aldéhyde paraméthoxyphénylacétique[4].

Dans le présent travail, j'ai appliqué, comme je l'ai dit plus haut, la réaction de fixation de IOH à l'éther méthylique de l'alcool cinnamique et obtenu l'iodhydrine correspondante. Sur celle-ci, j'ai étudié l'action de la potasse sèche et celle de la diméthylamine qui m'ont donné respectivement l'oxyde d'éthylène et l'aminoalcool correspondants. Puis conformément aux données ci-dessus, j'ai transformé cette iodhydrine en aldéhyde ramifiée au moyen du nitrate d'argent ; j'ai ainsi préparé l'aldéhyde méthyltropique $C^6H^5 - CH \begin{matrix} \diagup CHO \\ \diagdown CH^2OCH^3 \end{matrix}$ dont j'ai établi la structure.

Pour des raisons que j'ai exposées ailleurs[5], l'obtention de

[1] Bougault (*loc. cit.*), p. 496.
[2] Bougault (*loc. cit.*), p. 496.
[3] Tiffeneau (*loc. cit.*), p. 355.
[4] Tiffeneau (*loc. cit.*), p. 349.
[5] Beaufour. *Bull. Soc. chim.* [4], t. XI, p. 649.

l'alcool correspondant m'intéressait vivement; mais je n'ai pu le préparer ni par la méthode de CANNIZZARO ni par la réduction de l'éther sel suivant le procédé de BOUVEAULT et BLANC.

Au cours de cette dernière réaction, j'ai observé sous l'influence du réactif hydrogénant, une élimination de CH^3OH avec formation des dérivés atropique et hydratropique.

J'ai également étudié le mode de fixation des éthers de l'acide hypoiodeux sur l'éther méthylique de l'alcool cinnamique et préparé les méthyl et éthyliodhydrines correspondantes. En faisant réagir la potasse alcoolique sur ces iodhydrines, j'ai obtenu les dérivés éthyléniques qui résultent de l'élimination de HI sur deux carbones voisins ; l'hydrolyse acide de ces composés m'a permis d'établir la constitution des iodhydrines dont ils dérivent. De plus, cette hydrolyse m'a conduit à un résultat inattendu; je pensais que $C^6H^5 - C(OCH^3) = CH - CH^2OCH^3$ se transformerait en $C^6H^5 - CO - CH^2 - CH^2OCH^3$ ainsi que cela a déjà été observé dans des cas analogues ; en fait, le corps que j'ai obtenu n'est autre que la vinylphénylcétone $C^6H^5 - CO - CH = CH^2$.

Toute cette étude chimique des iodhydrines et des alcoyliodhydrines dérivées de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique et des corps auxquels elles conduisent a fait l'objet de la première partie de ce travail.

La seconde partie a été consacrée à une étude physiologique sommaire de l'aminoalcool obtenu dans l'action de la diméthylamine en solution benzénique sur la monoiodhydrine. J'ai examiné spécialement les effets physiologiques produits par cette substance sur le cœur de grenouille et sur la circulation chez le chien. J'ai constaté en outre que le chlorhydrate du dérivé benzoylé de cette base est doué, comme tous les composés analogues, de propriétés anesthésiques.

Voici le plan que j'ai adopté pour ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

SUR LES IODHYDRINES DÉRIVÉES DE L'ÉTHER CINNAMYLMÉTHYLIQUE

Chapitre I. — **Éthers oxydes de l'alcool cinnamique.**

I. Éther méthylique et son dérivé dibromé.
II. Éther éthylique et son dérivé dibromé.

Chapitre II. — **Monoiodhydrine dérivée de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique.**

I. Considérations sur sa constitution. — Préparation.
II. Action des agents éliminateurs d'hydracide.
a) Potasse sèche (obtention de l'oxyde d'éthylène).
b) Diméthylamine en solution benzénique (préparation de l'ω-méthoxyméthyléphédrine et de ses sels).

Chapitre III. — **Alcoyliodhydrines dérivées de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique.**

A. — Méthyliodhydrine.
I. Préparation.
II. Action de la potasse alcoolique — hydrolyse du composé éthylénique obtenu.
III. Action de la diméthylamine.

B. — Éthyliodhydrine.

Chapitre IV. — **Aldéhyde méthyltropique et dérivés.**

I. Aldéhyde méthyltropique — constitution, préparation.
II. Acide méthyltropique et son éther éthylique.
III. Essais d'obtention de l'alcool méthyltropique.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE L'ω-MÉTHOXYMÉTHYLÉPHÉDRINE

I. Toxicité sous-cutanée chez la souris.
II. Action sur le cœur de grenouille « in situ ».
a) Par instillation directe. *b*) Par perfusion.
III. Action sur les appareils circulatoire et respiratoire.
IV. Étude des propriétés anesthésiques du dérivé benzoylé de l'ω-méthoxyméthyléphédrine (HCl).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

* * *

Avant de commencer l'exposé de ces recherches, je prie M. le professeur Béhal qui me fait le grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse, de bien vouloir agréer l'hommage de mes sentiments respectueux et reconnaissants.

Je suis aussi particulièrement heureux de pouvoir remercier ici mon maître M. le professeur Tiffeneau à qui je dois l'idée de ce travail et qui n'a jamais cessé de me prodiguer ses encouragements et ses conseils durant les quatre années que j'ai passées près de lui. Je lui garde une profonde reconnaissance et une très vive affection.

J'adresse également mes remerciements à M. le Dr G. Martinesco pour l'aide amicale qu'il a bien voulu me prêter.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

SUR LES IODHYDRINES DÉRIVÉES DE L'ÉTHER CINNAMYL-MÉTHYLIQUE

CHAPITRE PREMIER

ETHERS OXYDES DE L'ALCOOL CINNAMIQUE

I. — Ether méthylique de l'alcool cinnamique.

(Oxyde de méthyle et de phényl$_3$-propényle).
(Ether cinnamyl-méthylique).

$$C^6H^5 - CH = CH - CH^2OCH^3.$$

Cet éther a déjà été préparé par R. Pschorr et Dickhaüser[1] par l'action du sulfate diméthylique et de la soude sur l'alcool cinnamique, d'après la réaction

$$2\,C^6H^5 - CH = CH - CH^2OH + 2\,NaOH + SO^4\,(CH^3)^2$$
$$= 2\,C^6H^5 - CH = CH - CH^2OCH^3 + SO^4Na^2 + 2\,H^2O$$

J'ai d'abord suivi les indications de ces auteurs en ajoutant tous les quarts d'heure 5 centimètres cubes de sulfate de méthyle et 5 centimètres cubes d'une solution aqueuse de soude à 40 p. 100, à 60 grammes d'alcool cinnamique préalablement fondu dans l'eau tiède, jusqu'à emploi de 50 centimètres cubes de chacun des deux réactifs. La réaction a lieu entre 40° et 50°.

[1] R. Pschorr et Dickhaüser, *D. ch. G.*, t. XLIV. p. 2640.

On agite de temps à autre pendant six heures et on entraîne à la vapeur d'eau. Après épuisement à l'éther des eaux entraînées et dessiccation sur du sulfate de soude anhydre, on évapore le solvant et on rectifie le résidu.

J'ai fait plusieurs opérations semblables et j'ai obtenu une moyenne de rendement variant de 30 à 35 p. 100 du chiffre théorique[1].

Ces résultats étaient trop peu satisfaisants. J'ai alors fait réagir l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé de l'alcool cinnamique, obtenu par l'action de l'amidure de sodium sur l'alcool cinnamique. On ne peut employer le sodium pour cet usage, car on sait que directement, il réduit l'alcool cinnamique avec formation de phénylpropanol et de phénylpropylène.

La technique suivante est celle qui m'a donné les meilleurs rendements.

Préparation. — On broie finement au mortier sous le benzène sec ou l'éther anhydre 40 grammes d'amidure de sodium. On verse le tout dans un ballon à fond rond et on y ajoute peu à peu et en évitant un trop grand échauffement, 150 grammes d'alcool cinnamique (1/10 en plus de la théorie) dissous dans 200 centimètres cubes de benzène. Il se dégage de l'ammoniac et quelquefois, au bout d'une heure environ, le dérivé sodé cristallise en très fines aiguilles qui se prennent en masse épaisse. On adapte alors un réfrigérant ascendant, et par une ampoule à brome, on fait tomber lentement 150 grammes d'iodure de méthyle, en agitant après chaque addition et en refroidissant le ballon s'il y a lieu par immersion dans l'eau froide.

L'iodure de sodium déposé est essoré. Les benzènes sont filtrés et lavés énergiquement en plusieurs fois jusqu'à réaction neutre. Enfin après dessiccation sur du sulfate de soude sec, on chasse le solvant et on rectifie le résidu.

On obtient ainsi une moyenne de 110 grammes d'éther oxyde qui bout entre 117° et 120° sous 15 millimètres. On le purifie par une nouvelle distillation.

Le sulfate neutre de méthyle peut remplacer l'iodure de méthyle comme agent de méthylation en opérant à froid dans

[1] R. Pschorr et Dickhaüser (*loc. cit.*) indiquent dans ces conditions un rendement de 50 p. 100 de la théorie.

les mêmes conditions que ci-dessus, mais les rendements sont notablement moins bons.

L'éther méthylique de l'alcool cinnamique est un liquide mobile, incolore, d'odeur agréable et fraîche. Il distille à 227° à la pression ordinaire et à 117° sous 16 millimètres. $D_0 = 1,0037$. Il réduit immédiatement le permanganate de potassium en solution aqueuse.

L'indice de réfraction mesuré à l'appareil de Pulfrich est $n_D = 1,539$.

La réfraction moléculaire pour $D_{20} = 0,9855$ est, d'après la formule de Lorentz

$$R_m = \frac{n^2 - 1}{(n^2 + 2)\,d} \times M = 47,04.$$

Ce chiffre est sensiblement supérieur à celui que prévoit la théorie et qui est pour $C^{10}H^{12}O$ et 4 liaisons éthyléniques $R_m =$ 46,133. L'exaltation moléculaire[1] est dans ce cas 0,91.

Analyse. — Substance = 0 gr. 1539
CO^2 = 0 gr. 4575
H^2O = 0 gr. 1178

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{10}H^{12}O$.
—	—	—
C	81,073	81,081
H	8,51	8,108

Dibromure de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique.

$C^6H^5 - CHBr - CHBr - CH^2OCH^3$.

Ce dibromure est obtenu par simple fixation de deux atomes de brome sur la liaison éthylénique de l'éther cinnamyl-méthylique.

On dissout 16 grammes de l'éther oxyde dans 60 centimètres cubes de sulfure de carbone. On place le ballon dans un mélange de glace et de sel et on y fait tomber par petites quantités 17 à 19 grammes de brome en solution dans 30 centimètres cubes de sulfure de carbone. Les dernières additions du brome doivent être effectuées lentement et il convient d'opérer à la lumière solaire qui facilite la fixation de l'halogène. On s'arrête

[1] K. Auwers et F. Eisenlohr. *Journ. f. prakt. chemie*. 1910. *Bd.* 82, p. 100 indiquent pour l'alcool cinnamique une exaltation moléculaire de 0,81.

quand le liquide reste coloré en brun clair et on élimine le solvant par le vide après avoir placé le ballon dans de l'eau maintenue vers 40°, afin d'éviter une décomposition possible du dibromure formé.

Après évaporation totale du sulfure de carbone, on obtient 29 grammes de dibromé brut, coloré en jaune orangé, très visqueux et qui cristallise spontanément.

Recristallisé dans l'alcool dilué, il donne des paillettes incolores fusibles à 50°5. Malgré ce point de fusion constant, la teneur en brome est encore un peu forte.

Dosage du brome. — Substance = 0,2352
AgBr = 0,2985

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{10}H^{12}OBr^2$.
—	—	—
Br	53,67	51,948

Ce dibromure est très soluble dans le benzène, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme, un peu moins dans l'éther de pétrole et l'alcool. Il est insoluble dans l'eau. Il reste inattaqué par le magnésium dans l'éther anhydre.

II. — Ether éthylique de l'alcool cinnamique.

(Oxyde d'éthyle et de phényl$_3$-propényle).
(Éther cinnamyl éthylique).

$C^6H^5 — CH = CH — CH^2OC^2H^5$

Klages et Klenk[1] sont les premiers qui aient isolé cet éther oxyde en faisant réagir la potasse alcoolique en tube scellé chauffé à 130° sur le dibromure de l'alcool cinnamique. Dupont et Labaune[2] l'ont reproduit par l'action du bromure d'éthyle sur l'alcool cinnamique sodé.

Je l'ai préparé dans les mêmes conditions que l'éther méthylique correspondant au moyen de l'iodure d'éthyle et du dérivé sodé de l'alcool cinnamique.

Les poids de réactifs mis en présence sont

Alcool cinnamique	30 grammes.
Benzène	40 —

[1] Klages et Klenk, *D. ch. G.*, t. XXXIX (1906), 4, p. 2555.

[2] Dupont et Labaune. *Bull. scient. et indust. Roure et Bertrand fils*, Grasse, avril 1910. 3e série, p. 33.

Amidure de sodium	7 grammes.
Iodure d'éthyle	31 —

En suivant le mode opératoire indiqué précédemment, j'ai obtenu 32 grammes de produit brut qui rectifié dans le vide m'a donné :

VIDE	TEMPÉRATURE	
—	—	
17 millimètres.	120-125°	6 grammes.
—	126-129°	14 —
—	130-133°	9 —
Résidu		2 —

On isole l'éther cinnamyléthylique à l'état de pureté par une seconde distillation très soignée de la fraction 126°-129°.

C'est un liquide incolore, bouillant à 238°-239° sous 752 millimètres[1] et à 127°-129° sous 17 millimètres. Il réduit immédiatement le permanganate de potassium en solution aqueuse.

Sa densité à 0° est 0,9993.

Analyse. — Substance = 0,1620
CO^2 = 0,4833
H^2O = 0,1329

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{11}H^{14}O$.
—	—	—
C	81,36	81,48
H	9,11	8,64

Dibromure de l'éther éthylique de l'alcool cinnamique.

$C^6H^5 — CHBr — CHBr — CH^2 . OC^2H^5$

Ce sel est obtenu, comme celui de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique, par addition de 8 à 9 grammes de brome dissous dans 15 centimètres cubes de sulfure de carbone à une solution de 7 gr. 50 d'éther éthylique de l'alcool cinnamique dans 30 centimètres cubes de sulfure de carbone. On opère à la lumière solaire et on isole le dibromure comme il a été dit précédemment.

Après deux cristallisations dans l'alcool, le dibromé obtenu

[1] Klages et Klenk (*loc. cit.*) indiquent 231°-232° comme point d'ébullition sous la pression normale. D'après Dupont et Labaune (*loc. cit.*) cet éther oxyde distille à 234°-235°. Aucun de ces auteurs n'a décrit le dérivé dibromé cristallisé qui permet de caractériser si facilement cet éther éthylique.

se présente en paillettes blanches fusibles à 72°. Il est très soluble dans les solvants organiques usuels et insoluble dans l'eau.

Dosage du brome. — Substance = 0,1181
AgBr = 0,1370

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{11}H^{14}OBr^{2}$.
Br	49,43	49,68

CHAPITRE II

MONOIODHYDRINE DÉRIVÉE DE L'ÉTHER MÉTHYLIQUE DE L'ALCOOL CINNAMIQUE

I. — **Considérations sur sa constitution.**

L'éther méthylique de l'alcool cinnamique $C^6H^5 - CH = CH - CH^2OCH^3$ donne une monoiodhydrine de glycol lorsqu'on le soumet à l'action combinée de l'iode et de l'oxyde jaune de mercure, en présence d'éther aqueux.

Il est évident que dans ce cas, la fixation des éléments de IOH peut s'effectuer dans deux sens différents, de sorte qu'on peut obtenir, soit l'une ou l'autre des iodhydrines ci-dessous, soit un mélange de ces deux isomères.

(I) $C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^2 . OCH^3$

(II) $C^6H^5 - CHI - CHOH - CH^2 . OCH^3$

J'admets que l'iodhydrine obtenue dans ces conditions répond au schéma I dans lequel l'iode est éloigné du noyau, mais en réalité, je ne puis fournir aucune preuve expérimentale qui soit une démonstration directe. Les raisons qui me conduisent à cette conclusion sont d'ordre théorique.

Tout d'abord, j'ai été conduit à cette formule par des raisons d'analogie, avec ce qui a déjà été observé pour diverses iodhydrines, notamment celle du phénylglycol [1] et celle du phénylméthylglycol [2].

D'autre part, j'ai pu établir que les éthers de l'acide hypoiodeux (IOAlc) se fixent dans le sens I sur l'éther méthylique de l'alcool cinnamique, ce qui est démontré par l'étude du produit

[1] Tiffeneau. *Ann. Chim. Phys.* [8], **10**, p. 348.
[2] Tiffeneau. *Ann. Chim. Phys.* [8], **10**, p. 189.

de l'action de la potasse alcoolique sur ces alcoyliodhydrines. Il est donc très vraisemblable qu'avec l'acide hypoiodeux la fixation se fait dans le même sens.

Enfin, l'azotate d'argent en solution aqueuse concentrée transforme cette iodhydrine en aldéhyde ramifiée. Or, cette réaction s'explique très bien avec la formule I pour laquelle de nombreux exemples[1] montrent que la réaction s'effectue d'après un même mécanisme type qui, dans le cas présent, serait

$$C^6H^5 - CHOH - \underset{||}{C}HI - CH^2OCH^3 \longrightarrow CHOH = C\begin{cases}C^6H^5 \\ CH^2 . OCH^3\end{cases}$$

$$\longrightarrow C^6H^5 - CH\begin{cases}CHO \\ CH^2OCH^3\end{cases}$$

Au contraire, avec la formule II, il est très difficile de concevoir comment l'iodhydrine $C^6H^5 - CHI - CHOH - CH^2OCH^3$ pourrait se transformer en composé ramifié à fonction aldéhydique. Il faudrait que la rupture se fasse au bout de la chaîne latérale avec migration du reste gras sur le carbone à valences libres

$$C^6H^5 - \underset{||}{C}HI - CHOH - CH^2OCH^3$$

Je ne connais pas d'exemples de semblables réactions.

Je rappellerai ici que l'oxyde jaune de mercure est incapable de réaliser l'élimination de HI et la migration qui en résulte, réaction qui s'effectue si bien avec d'autres iodhydrines, mais qui dans le cas présent, nécessite l'emploi de l'azotate d'argent.

Préparation. — On dissout 40 grammes d'éther méthylique de l'alcool cinnamique dans 200 centimètres cubes d'éther privé d'alcool et saturé d'eau. On ajoute 40 grammes d'oxyde jaune de mercure (un excès) puis, peu à peu, 75 grammes d'iode. La réaction est lente à s'amorcer à froid. La lumière solaire la favorise beaucoup. Il est utile de chauffer légèrement l'éther dans l'eau tiède au début et d'ajouter quelques gouttes d'eau dans le flacon ; la réaction se fait ainsi très régulièrement.

[1] Tiffeneau. *Bull. Soc. Chim.* [4], **1**, 1205.

Lorsqu'elle est terminée, on essore le biodure formé, on lave plusieurs fois les liqueurs éthérées avec une solution aqueuse au dixième d'iodure de potassium, additionnée d'un peu de bisulfite de soude, puis avec une solution étendue de carbonate de soude et enfin avec de l'eau renfermant du sulfate de soude, ce qui évite l'émulsion. On sèche sur du sulfate de soude anhydre et on chasse l'éther par le vide, le ballon étant placé dans l'eau tiède (40°).

On obtient ainsi de 65 à 70 grammes d'iodhydrine brute, sirupeuse, jaune pâle ; soit en moyenne 80 p. 100 de la théorie.

Cette iodhydrine se décompose à la distillation, même dans le vide et ne peut être isolée à l'état de pureté.

La densité de l'iodhydrine brute, bien privée d'éther est de 1, 500 à 19°.

II. — Action de la potasse sèche.

Préparation de l'oxyde d'éthylène.

$$C^6H^5 - \underbrace{CH - CH}_{O} - CH^2 . OCH^3$$

La potasse sèche en poudre réagit instantanément et à froid sur l'iodhydrine ci-dessus pour donner l'oxyde correspondant, d'après la relation

$$C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^2OCH^3 + KOH$$
$$= KI + H^2O + C^6H^5 - \underbrace{CH - CH}_{O} - CH^2OCH^3.$$

A 40 grammes d'iodhydrine en solution dans 90 centimètres cubes d'éther anhydre on ajoute par petites fractions 5 fois la quantité théorique de potasse nécessaire pour la réaction. Celle-ci dégage une grande quantité de chaleur et il faut refroidir sous un filet d'eau. Après douze heures de contact et d'agitations fréquentes, on décante et on épuise la potasse par l'éther. Les éthers réunis sont filtrés, évaporés au bain-marie et le résidu distillé. On obtient 10 grammes d'oxyde entre 127° et 130° sous 14 millimètres. On le purifie très soigneusement par une nouvelle distillation avec une haute colonne ascendante, et on recueille la partie 127°-128° qui est la plus importante.

Cet oxyde est un liquide assez mobile, incolore, d'odeur légèrement piquante. Sa densité à 0° est 1,0714. L'indice de réfraction mesuré à l'appareil de Pulfrich est 1,519.

Le brome ne se fixe pas sur l'oxyde en solution sulfo-carbonique, mais l'acide iodhydrique réagit énergiquement, avec un fort dégagement de chaleur, en reproduisant un dérivé iodé qui est vraisemblablement l'iodhydrine isomère.

Analyse. — Substance = 0,1861
CO^2 = 0,5053
H^2O = 0,1416

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{10}H^{12}O^2$.
—	—	—
C	74,05	73,170
H	8,45	7,317

III. — Action de la diméthylamine.

Préparation de l'ω-méthoxyméthyléphédrine.

$$C^6H^5 - CHOH - CH\begin{cases} N(CH^3)^2 \\ CH^2OCH^3 \end{cases}$$

La diméthylamine en solution benzénique réagit sur l'iodhydrine de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique en donnant un amino-alcool. La réaction a lieu dès la température ordinaire et même à froid, on obtient directement l'iodhydrate de diméthylamine et la base nouvelle à l'état de liberté. Il y a donc vraisemblablement formation transitoire de l'oxyde d'éthylène par élimination de IH avec une molécule de diméthylamine, la seconde réagissant sur l'oxyde formé pour donner l'aminoalcool,

$$C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^2OCH^3 \xrightarrow{-IH} C^6H^5 - \underset{\diagdown O \diagup}{CH - CH} - CH^2OCH^3$$

$$\xrightarrow{+NH(CH^3)^2} C^6H^5 - CHOH - CH\begin{cases} N(CH^3)^2 \\ CH^2 . OCH^3 \end{cases}$$

A chaud, la réaction est très rapidement complète. Le composé ainsi obtenu est voisin de l'éphédrine et peut être considéré comme une ω-méthoxyméthyléphédrine. D'ailleurs, de même que l'éphédrine naturelle et les éphédrines synthétiques préparées

par M. Fourneau[1] (éphédrine inactive et méthyléphédrine), la base que j'ai obtenue est cristallisée, alors que les bases isomères également préparées par M. Fourneau, mais construites sur un autre type, sont toutes liquides.

Voici, rapprochés, les schémas qui montrent les liens qui unissent ce nouveau composé à l'éphédrine.

$$C^6H^5 — CHOH — CH (NHCH^3) — CH^3$$

Ephédrine.

$$C^6H^5 — CHOH — CH [N (CH^3)^2] — CH^3$$

Méthyléphédrine.

$$C^6H^5 — CHOH — CH [N (CH^3)^2] — CH^2 . OCH^3$$

ω-méthoxyméthyléphédrine.

(Phényl$_3$ diméthylamino$_2$ méthoxy$_1$ propanol$_3$.)

Préparation. — On introduit 30 grammes d'iodhydrine dans un tube résistant et de grand diamètre, et d'autre part, dans un petit tube mince et étroit, pouvant aisément se mouvoir dans le premier, on verse deux molécules de diméthylamine (j'ai employé 60 centimètres cubes de solution benzénique à 23 p. 100). Ce tube est fermé à la lampe et introduit dans le grand qui est également scellé. On brise alors le tube intérieur par une agitation brutale, on mélange exactement les deux réactifs et on chauffe pendant deux heures à 100°. Après refroidissement, on observe des cristaux d'iodhydrate de diméthylamine à la base du tube. On ouvre celui-ci sans précautions spéciales et on ajoute assez d'eau pour dissoudre l'iodhydrate. Le tout est alors traité par une solution d'acide chlorhydrique au cinquième. La partie aqueuse est lavée à l'éther, puis décomposée par un grand excès de lessive de soude qui libère l'amino-alcool. On extrait celui-ci par l'éther et après évaporation du solvant, on distille le résidu dans le vide. On recueille 11 grammes de base entre 150° et 160° sous 14 millimètres. Elle cristallise aussitôt, de même que l'éphédrine naturelle.

On fait recristalliser la méthoxy-méthyléphédrine dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. Elle se présente alors en aiguilles blanches très solubles dans le chloroforme, le benzène, l'alcool et l'acétone, mais très peu solubles dans l'éther de pétrole.

[1] Fourneau. *Journ. Ph. et Ch.* [6], **20**, 481 (1904).

Elle fond à 76° et distille à 152°-153° sous 12 millimètres.

Dosage d'azote (Kjeldhal). — Substance. . . . . = 0,2464
Nombre de centimètres cubes de liqueur chlorhydrique à 0,0907 HCl p. 100 employés . . . . . . = 47 cm³ 1

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{12}H^{19}O^2N$.
—	—	—
N	6,64	6,69

Sels de l'ω-méthoxyméthyléphédrine.

Chlorhydrate. — Ce sel est obtenu en traitant la base correspondante par l'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique. On fait recristalliser deux fois dans l'alcool absolu additionné d'une quantité suffisante d'éther. On obtient ainsi des cristaux blancs fusibles à 170°.

Ce chlorhydrate est très soluble dans l'alcool et dans l'eau, insoluble dans l'éther. Il précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes.

Dosage du chlore. — Substance = 0,1783
AgCl = 0,1040

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{12}H^{19}O^2N$. HCl.
—	—	—
Cl	14,42	14,46

Iodhydrate. — Il est obtenu directement en dissolvant la base dans la quantité théorique d'acide iodhydrique. On évapore ensuite à sec dans le vide et on fait recristalliser plusieurs fois dans l'alcool après addition ménagée d'éther.

Cet iodhydrate fond à 102°-103°.

Iodométhylate. — On dissout 2gr. 10 de base dans la plus petite quantité possible d'alcool absolu ; on refroidit dans la glace et on ajoute 3 grammes (1 molécule 1/2) d'iodure de méthyle ; on attend quelques minutes pour que la réaction soit complète ; puis, avec précaution, on fait tomber goutte à goutte de l'éther anhydre dans le mélange jusqu'à très légère opalescence. On ramène la solution à l'état limpide par une goutte d'alcool et on abandonne à la température du laboratoire. L'iodométhylate ne tarde pas à cristalliser. On l'essore à la trompe et on le fait recristalliser dans l'alcool absolu.

Il fond alors à 160°.

Dosage de l'iode. — Substance = 0,1802
AgI = 0,1190

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{13}H^{22}O^{2}NI$.
—	—	—
I	35,94	36,18

Picrate. — Le picrate de la méthoxyméthyléphédrine se prépare en mélangeant des solutions alcooliques chaudes et aussi concentrées que possible de

Acide picrique . . . . 4 grammes.

et de

Méthoxyméthyléphédrine . . . . 2 grammes.

On filtre le mélange encore chaud et par refroidissement le picrate se dépose en cristaux jaunes que l'on essore ; on les lave avec de l'alcool sur le filtre relié à la trompe et on les sèche dans le vide sulfurique.

On peut également obtenir ce picrate par addition d'une solution aqueuse d'acide picrique à une solution aqueuse du chlorhydrate de l'amine. Il se précipite une huile qui cristallise par agitation.

Le picrate fond à 152°-153° ; il est peu soluble dans l'eau.

Dosage de l'azote (Kjeldhal). — Substance = 0,1542
HCl employé = 27 cm³ 3 d'une solution N/20

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{18}H^{22}N^{4}O^{9}$
—	—	—
N	12,35	12,78

Morpholone. — Ce composé est obtenu en chauffant pendant deux heures au bain-marie bouillant un mélange de

Monochloracétate d'éthyle . . . . 2 grammes.
ω-méthoxyméthyléphédrine . . . . 2 gr. 50

On abandonne ensuite à la température du laboratoire et après plusieurs jours la morpholone cristallise. Pour l'isoler, on délaie le produit dans l'acétone anhydre et on essore. Elle est soluble dans l'alcool et presque insoluble dans l'acétone. Elle fond à 168°.

Ce corps traité par la potasse concentrée met en liberté une

base huileuse ; si d'autre part, on neutralise exactement par la potasse aqueuse une autre portion de ce composé et qu'on chauffe légèrement au bain-marie, il y a redissolution de la base primitivement libérée, puis bientôt il se sépare un nouveau corps non basique, soluble dans l'éther et à odeur très forte, rappelant celle de l'oxyde. M. Fourneau [1] a montré que c'était là un caractère des morpholones en α β.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé.

Pour le préparer, on dissout 2 grammes de l'ω-méthoxyméthyléphédrine dans 4 centimètres cubes de benzène sec, et on ajoute petit à petit et en refroidissant énergiquement 1gr. 50 de chlorure de benzoyle. La réaction est très vive et l'échauffement considérable. Il se sépare bientôt une huile épaisse qui cristallise par agitation avec une baguette de verre. On essore les cristaux à la trompe et on les dissout à chaud dans une quantité suffisante de benzène renfermant environ 1/25 d'alcool. Par refroidissement lent de la solution filtrée on obtient de belles paillettes brillantes fondant à 118°.

Ce dérivé benzoylé est soluble dans l'eau et surtout dans l'alcool. Il l'est excessivement peu dans le benzène et insoluble dans l'éther ordinaire et l'éther de pétrole qui le précipitent à l'état d'huile de ses solutions.

Dosage de l'azote (Kjeldhal). — Substance = 0.1600
Nombre de centimètres cubes employés = 9 cm³ 1 d'une solution HCl N/20

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{19}H^{24}O^{3}NCl$.
N	3,97	4,005

[1] Fourneau. *Bull. Soc. Chim.* [4], **3**, 1143.

CHAPITRE III

ALCOYLIODHYDRINES DÉRIVÉES DE L'ÉTHER MÉTHYLIQUE DE L'ALCOOL CINNAMIQUE

Les alcoyliodhydrines dérivées de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique s'obtiennent comme la monoiodhydrine ci-dessus, mais on opère en substituant à l'éther aqueux les alcools méthylique et éthylique absolus correspondants.

Ces iodhydrines sont beaucoup plus stables que l'iodhydrine du glycol ; elles peuvent être distillées dans le vide sans se décomposer, alors que cette opération est impossible avec la monoiodhydrine; de plus, l'iode est fixé énergiquement sur la molécule; la potasse sèche et la potasse aqueuse ne l'éliminent pas, il faut employer la potasse alcoolique à l'ébullition. La diméthylamine elle-même ne réagit que très difficilement.

I. — **Méthyliodhydrine**

$C^6H^5 — CH (OCH^3) — CHI — CH^2 — OCH^3$

Préparation. — On dissout 29 grammes d'éther méthylique de l'alcool cinnamique dans 100 centimètres cubes de méthanol absolu. On ajoute 30 grammes d'oxyde jaune de mercure, puis, peu à peu 50 grammes d'iode. L'absorption de ce dernier est assez rapide et la réaction est intégrale ; il reste un excès d'oxyde jaune. On essore les cristaux de biiodure, on filtre et on précipite la méthyliodhydrine brute par un grand excès d'une solution aqueuse d'iodure de potassium à 5 p. 100 renfermant un peu de bisulfite de soude. On agite jusqu'à décoloration de l'iodhydrine que l'on sépare ensuite par décantation et qu'on lave, d'abord avec une solution de carbonate de soude, puis à l'eau chargée de sulfate de soude, ce qui évite l'émul-

sion. On obtient ainsi 54 grammes d'iodhydrine brute de densité à 21° égale à 1,499.

Il se fait simultanément un peu de monoiodhydrine par suite de la mise en liberté dans la réaction d'une demi-molécule d'eau pour une molécule de méthyliodhydrine, et sa présence, bien qu'en petite quantité, empêche la distillation dans le vide de l'iodhydrine alcoylée, car elle provoque la décomposition totale du produit. Il est nécessaire de la détruire préalablement en la transformant en oxyde au moyen de la potasse sèche qui ne réagit pas sur la méthyliodhydrine.

On ajoute 15 grammes de potasse pulvérisée à l'iodhydrine brute en solution dans 100 centimètres cubes d'éther. On observe un léger échauffement et le produit noircit. Après 12 heures de contact à froid, on épuise la potasse par l'éther et on isole la méthyliodhydrine par distillation à 166°-167° sous 20 millimètres.

La méthyliodhydrine est un liquide sirupeux, incolore, d'odeur douce. Elle perd peu à peu de l'iode à l'air et à la lumière et se colore en mauve. Elle distille sans décomposition à 160°-161° sous 15 millimètres mais se détruit lorsqu'on opère à la température ordinaire.

Sa densité à 0° est 1,5070.

La potasse sèche et la potasse aqueuse ne réagissent pas sur elle.

Action de la potasse alcoolique.

La potasse alcoolique réagit à l'ébullition sur la méthyliodhydrine de l'éther cinnamyl-méthylique en éliminant les éléments de l'acide iodhydrique. Cette élimination de l'hydracide qui théoriquement, pourrait se faire suivant plusieurs modes, s'effectue normalement et conduit à un composé éthylénique qui peut être $C^6H^5 - C\ (OCH^3) = CH - CH^2OCH^3$ (I) ou bien $C^6H^5 - CH = C(OCH^3) - CH^2OCH^3$ (II) suivant qu'on attribue à l'iodhydrine alcoylée l'une ou l'autre des formules correspondantes, soit $C^6H^5 - CH(OCH^3) - CHI - CH^2OCH^3$, soit $C^6H^5 - CHI - CH\ (OCH^3) - CH^2OCH^3$.

Cette réaction permet de chercher à établir la constitution de la méthyliodhydrine par l'hydrolyse du composé éthylénique ainsi obtenu.

En effet, théoriquement, l'hydrolyse du composé I conduit à la cétone $C^6H^5 — CO — CH^2 — CH^2OCH^3$ et celle du second à la cétone isomère $C^6H^5 — CH^2 — CO — CH^2OCH^3$. En réalité, j'obtiens la vinylphénylcétone $C^6H^5 — CO — CH = CH^2$, qui ne peut dériver que du composé I et non du composé II.

Quant au produit polymérisé qui se forme à côté de celle-ci, il dérive lui aussi vraisemblablement de l'éther éthylénique I, car on sait que la vinylphénylcétone est excessivement altérable et qu'elle se polymérise sous les moindres influences.

A 30 grammes d'une solution alcoolique de potasse au quart, on ajoute 11 grammes de méthyliodhydrine et on chauffe au bain-marie. Il se précipite de l'iodure de potassium et le liquide devient fortement coloré en brun. Après deux heures de chauffage, on chasse l'alcool, on reprend le résidu par l'eau et on l'épuise à l'éther. Celui-ci, séché et évaporé, fournit un résidu qui est distillé. On obtient 6 grammes d'éther éthylénique incolore à 131°-132° sous 15 millimètres. Les rendements sont théoriques.

C'est un liquide très odorant, distillant à 243° sous 760 millimètres et à 128°-129° sous 13 millimètres. $D_0 = 1,0483$. Il fixe énergiquement le brome en solution sulfocarbonique et réduit immédiatement une solution aqueuse de permanganate de potassium.

Analyse. — Substance = 0,1857
CO^2 = 0,4996
H^2O = 0,1360

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{11}H^{14}O^2$
C	73,37	74,15
H	8,137	7,86

Hydrolyse.— Entraîné à la vapeur d'eau en présence d'acide sulfurique au dixième, le dérivé éthylénique ci-dessus se transforme en phénylvinylcétone.

Le liquide entraîné, d'odeur extrêmement piquante est épuisé à l'éther. Les liqueurs éthérées sont lavées avec une solution de carbonate de soude, puis à l'eau, enfin séchées et évaporées. Le résidu distille entre 110° et 115° sous 15 millimètres. La plus grande partie se polymérise et ne distille pas.

On fixe immédiatement le brome sur le liquide distillé dissous dans le sulfure de carbone, en opérant comme je l'ai dit plus haut à propos de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique. Le dibromure isolé est recristallisé trois fois dans l'alcool à 90°; il se présente en aiguilles incolores fusibles à 56° au bain de mercure[1].

Dosage du brome. — Substance = 0,1523
AgBr = 0,1959

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^9H^8OBr^2$
Br	54,73	54,79

Cette formation de la vinylphénylcétone démontre la position du groupement OCH^3 dans la méthyliodhydrine ci-dessus. Il est fixé sur le carbone devenu cétonique,

$$C^6H^5 - CH\ (OCH^3) - CHI - CH^2OCH^3 \longrightarrow C^6H^5 - CO - CH = CH^2$$

et ce dernier est voisin du noyau.

Il est probable que l'action énergique de l'acide sulfurique ait donné d'abord l'oxyde de méthyle et de phénylpropanone — 1, puis la vinylphénylcétone.

$$C^6H^5 - \underset{\displaystyle OCH^3}{\underset{|}{C}} = CH - CH^2OCH^3 \longrightarrow C^6H^5 - CO - CH^2 - CH^2OCH^3$$

$$\longrightarrow C^6H^5 - CO - CH = CH^2.$$

Action de la diméthylamine.

Alors que la diméthylamine en solution benzénique réagit aisément, même à froid, sur la monoiodhydrine de l'éther cinnamylméthylique, ce réactif ne transforme que difficilement la méthyliodhydrine et l'éthyliodhydrine en dérivé aminé correspondant. Cette différence de résistance pourrait tenir en grande partie à l'impossibilité de formation intermédiaire de l'oxyde d'éthylène ; on connaît cependant de nombreux cas où un halogène isolé, c'est-à-dire incapable de donner transitoirement un oxyde est facilement remplacé dans la molécule par le groupe aminé et cela même dans des cas où, comme avec la présente iodhydrine, l'halogène est sur un carbone non contigu

[1] Köhler (*Central Blatt* 1910, I, p. 436) a obtenu $C^6H^5 - CO - CHBr - CH^2Br$ en aiguilles ou paillettes fusibles à 58°.

au noyau. C'est ainsi que réagit le chlorure de phényléthyle [1].

$$C^6H^5 - CH^2 - CH^2Cl \xrightarrow{+ NH(CH^3)^2} C^6H^5 - CH^2 - CH^2 - N\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Il est donc vraisemblable que dans le cas actuel, la diméthylamine joue principalement le rôle d'éliminateur de HI avec formation du composé éthylénique; elle se prête par conséquent mal à la double réaction dont dépend la fixation du groupe aminé, de sorte que cette réaction devient secondaire. Je me suis bien entendu efforcé de faire varier les conditions de réaction qui sont d'ailleurs très délicates; si on ne chauffe pas assez haut (dix heures à 120°), l'iodhydrine ne réagit que faiblement et en grande partie dans le sens précité ; si on chauffe à une température légèrement plus élevée (six heures au bain d'huile à 140°), elle s'altère et se transforme en une masse goudronneuse ; il en est de même si on prolonge la durée du chauffage à une température intermédiaire (cinquante-six heures à 130°).

Dans la première de ces opérations j'ai obtenu seulement 1 gr. 40 d'amine à partir de 30 grammes de méthyliodhydrine. Cette amine distille à 132°-133° sous 11 millimètres, elle répond à la formule

$$C^6H^5 - CH(OCH^3) - CH\begin{matrix} N(CH^3)^2 \\ CH^2 - OCH^3 \end{matrix}$$

Dosage d'azote (Kjeldhal). — Substance $= 0{,}3922$
HCl employé $= 34$ cm³7 d'une solution N/20.

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{13}H^{21}O^2N$.
N	6,17	6,27

II. — **Ethyliodhydrine.**

$$C^6H^5 - CH(OC^2H^5) - CHI - CH^2OCH^3$$

Tout ce qui a été dit au sujet de la méthyliodhydrine de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique peut s'appliquer à l'éthyliodhydrine.

[1] Barger. *Synthèse de l'hordénine. Chem., Soc.*, **95**, 2193 (1909).

Elle se prépare comme la méthyliodhydrine par l'action de l'iode et de l'oxyde jaune de mercure sur l'éther cinnamylméthylique, en opérant dans l'alcool éthylique absolu. La réaction est plus laborieuse, mais intégrale.

L'éthyliodhydrine distille sans se décomposer à 164°-165° sous 15 millimètres; elle se détruit si on opère sous la pression ordinaire. C'est un liquide sirupeux, d'odeur douce, incolore au moment de sa préparation, mais s'altérant à l'air et à la lumière.

La densité de l'iodhydrine brute est 1,446 à 18° ; celle de l'iodhydrine distillée est 1,4568 à 0°.

Soumise à l'action de la potasse alcoolique dans les mêmes conditions que la méthyliodhydrine, elle se transforme en dérivé éthylénique par perte d'acide iodhydrique.

$$C^6H^5-C\boxed{H}(OC^2H^5)-CH\boxed{I}-CH^2OCH^3 \xrightarrow{-IH} C^6H^5-\underset{\displaystyle OC^2H^5}{\underset{|}{C}}=CH-CH^2OCH$$

Ce composé bout à 137°-139° sous 15 millimètres. $D_0 = 1,0428$. Il fixe énergiquement le brome.

Analyse. — Substance = 0,1831
CO^2 = 0,5000
H^2O = 0,1415

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{12}H^{16}O^2$.
—	—	—
C	74,47	75,00
H	8,58	8,33

L'éthyliodhydrine en solution benzénique se comporte vis-à-vis de la diméthylamine comme la méthyliodhydrine. La difficulté de réaction est aussi grande, sinon plus.

CHAPITRE IV

ALDÉHYDE MÉTHYLTROPIQUE ET SES DÉRIVÉS

L'azotate d'argent en solution aqueuse concentrée transforme, ainsi que je l'ai exposé plus haut, l'iodhydrine dérivée de l'éther méthylique de l'alcool cinnamique en composé aldéhydique à chaîne ramifiée de formule brute $C^{10}H^{12}O^2$.

Pour établir la structure de cet aldéhyde, envisageons les quatre formules isomériques qui, seules, sont capables de le représenter.

(I) $C^6H^5 - CH \begin{cases} CHO \\ CH^2OCH^3 \end{cases}$

(IV) $C^6H^5 - C \begin{cases} CHO \\ OCH^3 \\ CH^3 \end{cases}$

(II) $C^6H^5 - CHOCH^3 - CH^2 - CHO$

(III) $C^6H^5 - CH^2 - CHOCH^3 - CHO$

Deux de ces aldéhydes sont ramifiés : l'aldéhyde méthyltropique (I) et son isomère (IV).

Or, par analogie avec ce qui se passe pour le phénylpropylène, on est conduit à admettre pour l'aldéhyde qui nous occupe la structure ramifiée. Mais il existe également une preuve directe ; nous verrons plus loin que cet aldéhyde, transformé en acide correspondant, puis en éther, et soumis enfin à la réaction hydrogénante de Bouveault et Blanc fournit entre autres produits l'acide atropique $C^6H^5 - C \begin{cases} COOH \\ CH^2 \end{cases}$. En ce qui concerne le mode de formation de cet acide, je me propose d'y revenir plus loin ; mais dès maintenant, je puis déduire que la structure ramifiée de l'acide atropique ainsi obtenu est une preuve décisive que l'aldéhyde initial dont il dérive possède, lui aussi,

une structure ramifiée. De plus, j'admets pour cet aldéhyde la formule I

$$C^6H^5 - CH\begin{cases}CHO\\CH^2OCH^3.\end{cases}$$

qui est seule admissible, en raison des nombreux faits déjà connus sur la migration du reste phényle et la transformation de la chaîne propénylique en chaîne ramifiée à fonction aldéhydique.

Préparation. — Une solution de 65 grammes d'iodhydrine dans un volume égal d'éther est versée par petites quantités et en agitant vigoureusement après chaque addition, dans une autre solution de 80 grammes de nitrate d'argent dans le même poids d'eau distillée. Il se forme un précipité blanc d'iodoazotate d'argent. La réaction dégage beaucoup de chaleur et il convient de refroidir légèrement. On s'assure qu'elle est terminée en agitant avec une solution concentrée de nitrate d'argent la solution éthérée séparée par décantation. Les liqueurs éthérées, à nouveau décantées sont réunies, puis lavées plusieurs fois à l'eau distillée, filtrées et évaporées. Le résidu (32 à 35 gr.) est alors traité par 100 centimètres cubes de bisulfite de soude ordinaire. La combinaison se fait avec chaleur, elle est pâteuse et difficilement essorable. Il est commode de la dissoudre à froid dans une quantité d'eau suffisante et de laver plusieurs fois la solution à l'éther. On la décompose ensuite à froid par un grand excès de carbonate de potasse en poudre et on enlève l'aldéhyde à l'éther. Après évaporation du solvant, j'ai obtenu 15 grammes d'aldéhyde[1] distillant à 123°-125° sous 15 millimètres.

L'aldéhyde méthyltropique est un liquide faiblement ambré, d'odeur légèrement piquante, distillant à 124° sous 14 millimètres. Il est très sensible à l'action de la chaleur : à la pression ordinaire, il commence à bouillir à 217°-218° mais il se polymérise bientôt et ne distille plus. Le produit ainsi recueilli est

[1] Ce rendement en aldéhyde est très faible. Les éthers non combinés au bisulfite de soude fournissent, après traitement approprié, environ 12 grammes de résidu. Celui-ci, distillé dans le vide, donne d'abord une moyenne de 4 gr. 50 d'éther méthylique de l'alcool cinnamique, provenant vraisemblablement de l'éther initial incomplètement transformé en iodhydrine. Bientôt, le résidu se polymérise en distillant et se décompose en perdant de l'iode.

Toute l'iodhydrine n'est donc pas complètement transformée en aldéhyde, même après plusieurs traitements au nitrate d'argent; dans aucun cas je n'ai observé la formation d'un éther nitrique.

lui-même de conservation difficile et se polymérise spontanément de façon progressive.

Cet aldéhyde recolore le réactif de Schiff, réduit le nitrate d'argent ammoniacal mais non la liqueur de Fehling. Il fixe le brome instantanément mais en petite quantité.

Sa densité à 0° est 1,0711 [1].

Son indice de réfraction, mesuré à l'appareil de Pulfrich, est 1,535.

Analyse. — Substance = 0,1747
CO^2 = 0.4671
H^2O = 0.1228

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{10}H^{12}O^2$.
C	72,92	73,17
H	7,81	7,31

La **combinaison bisulfitique** de l'aldéhyde méthyltropique se fait avec un dégagement de chaleur assez fort lorsqu'on met l'aldéhyde en présence d'un excès de solution commerciale de bisulfite de soude. Elle est cristallisée et peut être lavée à l'éther sans perte sensible d'aldéhyde. Elle est soluble dans l'alcool chaud et aussi dans l'eau froide, quoique faiblement ; si on élève, même peu, la température de la solution aqueuse, la combinaison se détruit et la solution se trouble. Par refroidissement immédiat elle se recombine partiellement.

La combinaison bisulfitique de l'aldéhyde paraméthoxyhydratropique se comporte de la même façon [2].

La **semicarbazone** a été obtenue en ajoutant l'aldéhyde étendu de son volume d'alcool à une solution aqueuse chaude de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude, ces deux corps employés en proportions moléculaires. Par refroidissement, la semi-carbazone de l'aldéhyde méthyltropique se précipite. On la fait recristalliser deux fois dans l'alcool bouillant.

Elle fond à 125°.

L'oxime se prépare de la façon suivante :

[1] L'aldéhyde p. méthoxyhydratropique $OCH^3 - C^6H^4 - CH\langle^{CHO}_{CH^3}$, isomère de l'aldéhyde méthyltropique a pour densité à + 15°, $D_{15} = 1,069$.

[2] Bougault. *Ann. Chim. Phys.* [7], **25**, p. 519.

On dissout 2 grammes de chlorhydrate d'hydroxylamine dans la plus petite quantité d'eau possible. On ajoute 4 grammes d'aldéhyde, puis de l'alcool à 90° en quantité suffisante pour que la solution soit limpide. On met alors l'hydroxylamine en liberté par addition de 2 gr. 50 de bicarbonate de soude et on chauffe au bain-marie bouillant pendant vingt-quatre heures, l'appareil étant surmonté d'un réfrigérant ascendant. Au bout de ce temps, on distille l'alcool, on ajoute un certain volume d'eau au résidu et on l'épuise à l'éther. Après évaporation du solvant, on distille le résidu et on obtient 3 gr. 20 d'oxime à 177°-178° sous 20 millimètres.

L'oxime de l'aldéhyde méthyltropique est très visqueuse, légèrement ambrée et se colore en jaune avec le temps. Son odeur est faiblement vireuse.

Elle bout à 175° sous 15 millimètres.

Sa densité à 0° est 1,121.

Dosage d'azote (Kjeldhal). — Substance = 0,2979
HCl employé = 33 cm³3 d'une solution N/20.

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{10}H^{13}O^2N$
N	7,801	7,82

II. — Acide méthyltropique.

Phényl$_2$ méthoxy$_3$ propanoïque.

$$C^6H^5 - CH \begin{cases} COOH \\ CH^2 . OCH^3 \end{cases}$$

Cet acide est facilement obtenu par oxydation de l'aldéhyde correspondant, au moyen de l'oxyde d'argent humide, d'après la méthode de Délépine et Bonnet.

Il est avantageux, au point de vue des rendements, d'employer l'aldéhyde brut provenant de l'action du nitrate d'argent sur l'iodhydrine, sans passer par l'intermédiaire de la combinaison bisulfitique.

On dissout 38 grammes d'azotate d'argent pulvérisé dans un poids égal d'eau et on ajoute à cette solution, d'abord 17 grammes d'aldéhyde, puis de l'alcool à 90° en quantité telle que la liqueur devienne limpide. On verse alors de cinq en cinq minutes, par portions de 30 à 40 centimètres cubes, un volume

de 800 centimètres cubes de soude demi-normale (16 grammes NaOH). On agite après chaque addition et on tient en contact pendant douze heures.

Après ce temps, on essore l'oxyde d'argent précipité, on le lave à l'eau, puis on fait passer un courant de CO^2 dans les eaux, de manière à salifier l'excès d'alcali. On filtre, on chasse l'alcool par évaporation et on concentre la liqueur au bain-marie. Celle-ci est alors lavée à l'éther après refroidissement, puis décomposée par l'acide sulfurique au cinquième. L'acide organique se sépare et vient surnager; on l'isole par l'éther. Les éthers séchés et évaporés laissent en moyenne 10 à 14 grammes de résidu qui distille vers 177°-180° sous 15 millimètres, en donnant un produit visqueux brun, qui cristallise par refroidissement et agitation.

Recristallisé dans l'éther de pétrole, cet acide fond à 63° et se présente en paillettes incolores.

Analyse. — Substance = 0,1989
CO^2 = 0,4848
H^2O = 0,1229

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{10}H^{12}O^3$.
C	66,47	66,66
H	6,87	6,66

Son sel d'argent est obtenu par double décomposition entre le sel d'ammoniaque de l'acide et l'azotate d'argent. Il est légèrement rose.

Méthyltropate d'éthyle
Phényl$_2$ méthoxy$_3$ propanoate d'éthyle.

$$C^6H^5 - CH\begin{cases} COOC^2H^5 \\ CH^2OCH^3 \end{cases}$$

On obtient cet éther sel en chauffant pendant trois heures au bain-marie bouillant, une solution de 15 grammes d'acide méthyltropique dans 30 grammes d'alcool éthylique absolu, en présence de 8 grammes d'acide sulfurique concentré pur. Au bout de ce temps, on distille l'alcool, on reprend le résidu par une grande quantité d'eau et on épuise l'éther sel par l'éther ordinaire. La solution éthérée est alors lavée avec une solution aqueuse de

bicarbonate de soude [1], puis séchée. Après avoir chassé le solvant, on rectifie dans le vide et on obtient 12 grammes d'éther sel à 144°-146° sous 18 millimètres. On le purifie par une seconde distillation.

Le méthyltropate d'éthyle est un liquide incolore, d'odeur faible. Il bout à 250°-251° sous 765 millimètres. Dans le vide, il distille à 139°-140° sous 10-11 millimètres. $D_0 = 1{,}0724$.

Analyse. — Substance = 0,2077
CO^2 = 0,5273
H^2O = 0,1513

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^{12}H^{16}O^3$.
—	—	—
C	69.238	69,230
H	8,05	7.692

III. — Essais d'obtention de l'alcool méthyltropique.

Phényl$_2$ méthoxy$_3$ propanol$_1$.

J'ai essayé de préparer l'alcool méthyltropique, en partant soit de l'aldéhyde correspondant qu'on traite par la méthode de Cannizzaro, soit de l'éther sel ci-dessus qu'on soumet à la réduction par le procédé de Bouveault et Blanc. Ces deux méthodes m'ont donné de mauvais résultats.

Dans la première, l'addition de l'aldéhyde dissous dans l'alcool à la potasse alcoolique, provoque un grand dégagement de chaleur ; il faut faire l'addition très lentement et refroidir. Cependant, le mélange des deux solutions qui séparément sont incolores, prend instantanément une teinte brun foncé. Après contact de vingt-quatre heures à froid, on n'observe pas de sel de potassium précipité ; mais, si l'on chauffe au bain-marie pendant quatre heures [2], l'aldéhyde, déjà altéré par la potasse

[1] Cette solution alcaline, décomposée par l'acide sulfurique au cinquième, régénère une certaine quantité d'acide non éthérifié, utilisable dans une opération ultérieure.

[2] Un essai préalable de la méthode de Cannizzaro sur un composé de même structure, tel que l'aldéhyde méthylène 3-4 dioxyhydratropique, $(CH^2O^2)^{3\text{-}4} - C^6H^3 - CH\begin{matrix} \diagup CHO \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$ m'avait montré qu'il est nécessaire de chauffer pour que la réaction ait lieu. J'ai pu ainsi préparer l'alcool méthylène 3-4 dioxyhydratropique $CH^2\begin{matrix} \diagup O \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{matrix}C^6H^3 - CH\begin{matrix} \diagup CH^2OH \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$ (Eb. = 164°-167° sous 10 millimètres. $D_0 = 1{,}210$) ; j'ai fait l'éther acétique correspondant (Eb. = 170°-171° sous 10 millimètres. $D_0 = 1.171$) dont j'ai déterminé l'indice de saponification.

concentrée, se transforme en une matière visqueuse de laquelle je n'ai pu isoler ni acide ni alcool.

Par la méthode de Bouveault et Blanc, j'ai fait deux essais avec chaque fois 24 grammes de méthyltropate d'éthyle dissous dans 300 grammes d'alcool absolu et j'ai opéré la réduction en employant 16 grammes de sodium (6 atomes).

Dans le premier essai, j'ai fait tomber d'un seul coup la solution alcoolique de l'éther sel sur le sodium, le ballon étant surmonté d'un excellent réfrigérant ascendant. Dans le deuxième, j'ai ajouté le sodium par fractions au méthyltropate d'éthyle dissous seulement dans 200 centimètres cubes d'alcool. Dans les deux cas, la réaction a été extrêmement vive et le sodium rapidement dissous. Lorsqu'elle s'est ralentie, j'ai chauffé quelques heures au bain-marie afin de la compléter. On ajoute alors de l'eau en grande quantité, puis on distille l'alcool ; enfin le liquide alcalin résiduel est acidulé par de l'acide sulfurique étendu, qui met en liberté l'acide et l'alcool dérivés de l'éther sel. Ces deux composés sont épuisés à l'éther ordinaire et séparés au moyen d'une solution aqueuse de bicarbonate de soude.

Dans chacune des deux opérations, j'ai obtenu 6 grammes de produits neutres et 12 grammes de produits acides.

1° **Produits neutres**. — Après rectification, les produits neutres bouillent sans point fixe à partir de 100° sous 10 millimètres ; j'ai recueilli environ deux grammes pour chacune des fractions 102°-112°, 112°-120°, 120°-130° ; chacune de ces fractions a été analysée, mais aucune ne correspond à l'alcool méthyltropique : leur teneur en carbone varie de 76,42 à 76,94 p. 100. Ces fractions fixent très peu le brome. Ce sont des mélanges qui peuvent très vraisemblablement être composés d'environ parties égales d'alcool méthyltropique $C^6H^5 - CH\begin{cases} CH^2OH \\ CH^2OCH^3 \end{cases}$ qui renferme 72,28 p. 100 de carbone et d'alcool hydratropique $C^6H^5 - CH\begin{cases} CH^2OH \\ CH^3 \end{cases}$ dont la teneur en carbone est 79,41 p. 100. Ainsi que nous le verrons ci-dessous au sujet des produits acides, ce dernier alcool serait formé aux dépens de l'alcool méthyltropique par élimination de CH^3OH et formation d'alcool

atropique

$$C^6H^5 - C \begin{cases} CH^2OH \\ CH^2 \end{cases}$$

qui lui-même, serait secondairement hydrogéné et transformé en alcool hydratropique. Cette hypothèse expliquerait pourquoi le brome est faiblement fixé et serait en accord avec les chiffres fournis par l'analyse.

2° Produits acides. — La partie acide huileuse, après un temps plus ou moins long, cristallise partiellement et spontanément en longues aiguilles. Celles-ci sont isolées par essorage et recristallisées plusieurs fois dans le tétrachlorure de carbone, jusqu'à point de fusion constant. Elles fondent alors à 106°, exactement comme l'acide atropique. Ce composé distille à 156°-159° sous 11 millimètres et ne fixe pas à froid le brome en solution sulfocarbonique.

L'analyse montre qu'il répond à la formule brute $C^9H^8O^2$ ou $C^9H^{10}O^2$.

Analyse. — Substance = 0,1661
CO^2 = 0,4449
H^2O = 0,0951

Soit en centièmes.	Trouvé.	Calculé pour $C^9H^8O^2$.
—	—	—
C	73,05	72,97
H	6,06	5,40

On pourrait hésiter entre les formules $C^9H^8O^2$ et $C^9H^{10}O^2$, mais par distillation sèche, cet acide se décompose en donnant du styrolène, comme doit le faire l'acide atropique.

$$C^6H^5 - C \begin{cases} CH^2 \\ CO\,O\,H \end{cases} \xrightarrow{-CO^2} C^6H^5 - CH = CH^2$$

D'ailleurs j'ai pu faire la comparaison directe du composé que j'ai obtenu avec de l'acide atropique pur. J'ai ainsi constaté que cet acide atropique ne fixe pas le brome à froid et que, d'autre part, le mélange de l'acide pur et du composé que j'ai isolé, conserve exactement le même point de fusion (106°) que les deux corps pris isolément. Il s'agit donc également d'acide atropique. Au surplus, pour affirmer l'identité de cet acide, il suffit de comparer les constantes des quatre acides qui seuls répondent à la formule $C^9H^8O^2$ ou $C^9H^{10}O^2$.

I.	Acide cinnamique . . .	$C^6H^5 - CH = CH - COOH$	crist. F. 133°
II.	Acide hydrocinnamique	$C^6H^5 - CH^2 - CH^2 - COOH$	crist. F. 47°,5
III.	Acide atropique	$C^6H^5 - C\begin{cases} COOH \\ CH^2 \end{cases}$ (= CH^2)	crist. F. 106°
IV.	Acide hydratropique . .	$C^6H^5 - CH\begin{cases} COOH \\ CH^3 \end{cases}$	liquide.

Ainsi de l'examen de ce tableau, il résulte très nettement que l'acide isolé par moi, fusible à 106° et donnant du styrolène par distillation sèche, est bien l'acide atropique [1].

Pour expliquer la formation de cet acide, il faut admettre que dans l'hydrogénation énergique de l'éther-sel méthoxylé il y a eu départ de ce méthoxyle avec création d'une liaison éthylénique.

$$C^6H^5 - CH\begin{cases} CO^2 - C^2H^5 \\ CH^2\ OCH^3 \end{cases} \xrightarrow{-\ CH^3OH} C^6H^5 - C\begin{cases} CO^2 - C^2H^5 \\ CH^2 \end{cases}$$

Une telle élimination de méthoxyle sous l'influence de l'hydrogénation par le sodium a déjà été signalée par divers auteurs [2] pour les méthoxyles fixés au noyau.

Mais dans les cas cités par ces auteurs, il s'agit du remplacement de CH^3O par H sans qu'on puisse décider si cette opération s'effectue directement ou en deux temps, par élimination de CH^3OH et hydrogénation ultérieure. Dans le cas présent, cette formation d'acide atropique montre l'élimination directe de CH^3OH. Cet acide atropique s'hydrogène partiellement, pour donner l'acide liquide que j'ai observé et qui est vraisemblablement l'acide hydratropique.

A ma connaissance, c'est la première fois que ce phénomène est observé pour une chaîne aliphatique latérale ; il me paraît nécessaire d'en tenir compte lorsqu'on applique la réaction de Bouveault et Blanc à des composés complexes renfermant un groupe méthoxyle.

[1] Quant à la partie huileuse séparée par essorage des cristaux fusibles à 106° elle est sans doute formée par le dérivé hydrogéné de l'acide atropique, l'acide hydratropique.

[2] Kostanecki et Lampe. *Berichte*, 1908, **41**, p. 1327. — Semmler. *Berichte*, 1908, **41**, p. 1774 et p. 2556. — Thoms et Siebeling. *Berichte*, 1911, **44**, p. 2134.

Frank Lee Pyman et Fr. G. Percy Remfry (Journ. Chem. Soc London 101 p. 1545 - 1607)

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DE L'ω-MÉTHOXY-MÉTHYL-ÉPHÉDRINE

I. — Toxicité par voie sous-cutanée.

C'est sur la souris blanche que mes expériences ont été effectuées; j'ai fait les injections sous la peau d'une des pattes postérieures avec des doses croissantes d'une solution aqueuse à 2 p. 100 du chlorhydrate de l'amino-alcool, jusqu'à ce que la mort survienne en un temps donné (inférieur à cinq minutes).

Le tableau ci-dessous indique les doses toxiques par animal et par kilogramme.

N°	POIDS de l'animal.	QUANTITÉ DE SEL INJECTÉ		PHÉNOMÈNES
		Par souris.	Par kilogramme.	
	grammes.			
1	14	0,01	0,714	Survie.
2	15	0,02	1,333	Mort longtemps après l'injection.
3	15	0,025	1,666	Mort en 4'.
4	19	0,03	1,578	Mort en 4'.
5	17	0,04	2,352	Mort en 3'.
6	14	0,04	2,857	Mort en 1' 30".

Dans tous les cas, j'ai constaté immédiatement après l'injection, une période d'agitation très vive qui se prolonge d'autant plus que la dose injectée est plus faible.

En effet, la souris 1 qui a seulement reçu un centigramme de substance, n'a présenté d'autres troubles, en dehors de quelques mictions, que cette agitation accentuée. Celle-ci a duré vingt-

cinq minutes, après lesquelles l'animal s'est complètement rétabli.

A mesure que la dose toxique augmente, la durée de cette période d'agitation diminue. On observe en plus, une respiration dyspnéique accompagnée de mouvements convulsifs surtout prononcés dans la partie antérieure du corps.

Chez la souris 2 cette respiration très dyspnéique fut bientôt suivie d'une légère parésie des membres postérieurs : l'animal se déplace difficilement et met le nez à terre ; puis surviennent les mouvements convulsifs antérieurs qui se succèdent par intermittences et deviennent de plus en plus faibles, l'animal demeurant immobile. La mort ne survient que tardivement dans la nuit.

Avec les doses toxiques, ces mêmes phénomènes se reproduisent, mais avec une intensité plus grande et se succèdent plus ou moins rapidement, la mort survenant trois à quatre minutes après l'injection. Quelquefois la mort est subite, l'animal étant complètement sidéré.

Dans tous les cas où la mort s'est produite, j'ai ouvert immédiatement le thorax de l'animal et constaté que le cœur, très congestionné, continuait à battre encore quelques instants et que la masse intestinale était encore animée de mouvements péristaltiques.

On peut conclure de ces faits que la dose toxique du chlorhydrate de la méthoxyméthyléphédrine est légèrement supérieure à 1 gr. 33 par kilogramme d'animal. La mort est due à l'arrêt des fonctions respiratoires.

II. — Action sur le cœur de grenouille « *in situ* ».

Cette étude a été faite sur des grenouilles dont la moelle était préalablement détruite.

Technique. — Le cœur est mis à nu, le péricarde incisé et la pointe du ventricule, saisie entre les griffes d'une petite pince, est reliée à un myographe de Marey. J'ai employé le dispositif de M. Pachon dans lequel le ventricule est allongé presque horizontalement et présente sa pointe en avant (position renversée);

cette position est plus commode que la position normale, dans laquelle la pointe du ventricule est en arrière. L'inscription se fait horizontalement.

Ce dispositif diffère de celui d'Engelmann dans lequel le ventricule est dressé verticalement et l'inscription également verticale.

J'ai procédé soit par instillation directe de solutions concentrées, soit par perfusion de solutions diluées.

a) **Par instillation.**

Par instillation, à intervalles réguliers, de deux gouttes d'une solution à 1/10 ou 2/10 du chlorhydrate de la méthoxyméthyl-

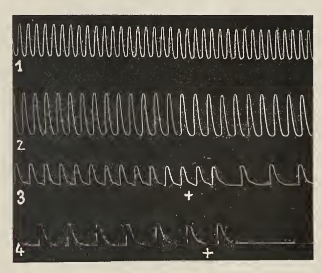


Fig. 1. — Action de l'ω-méthoxyméthyléphédrine, employée en instillation. sur le cœur de grenouille « *in situ* ».

Ligne 1. — Rythmo normal.
Ligne 2. — Rythme après instillation de 3 gouttes d'une solution à 2/10 ; augmentation de l'amplitude des battements et ralentissement.
Ligne 3. · Dissociation auriculo-ventriculaire et dimiuutiou de l'amplitude, après instillation de VII gouttes en +.
Ligne 4. — Dissociation très accentuéo. En +, addition de la VIIIe goutte, après laquolle le cœur s'arrête en diastole.

éphédrine, on peut déterminer une intoxication lente et progressive du cœur.

A la phase initiale, immédiatement après l'instillation des

deux premières gouttes, on constate un ralentissement notable accompagné d'une légère augmentation de l'amplitude des pulsations. En dehors de ce phénomène, on n'observe aucun autre trouble du rythme.

A la phase toxique, ce ralentissement devient de plus en plus accentué, l'amplitude diminue progressivement et tombe même au-dessous de la normale. A cette période, on voit survenir des troubles du rythme caractérisés par une dissociation auriculo-ventriculaire du type $\left(\frac{2\,O}{1\,V}\right)$.

Le ralentissement devient de plus en plus marqué et finalement le cœur s'arrête en diastole.

b) Par perfusion.

J'ai employé le dispositif à perfusion pour cœur de grenouille décrit par MM. Busquet et Pachon[1], en me servant de solutions à 1 p. 1000 et 2 p. 1000 du chlorhydrate de la base dans du liquide de Ringer-Locke et en opérant sur des grenouilles de forte taille (80 grammes environ).

On observe les mêmes troubles que par instillation : sitôt que le liquide toxique arrive au contact du cœur, le nombre des pulsations se ralentit ; leur amplitude est très légèrement augmentée avec la solution à 1/1000, par contre elle est immédiatement diminuée avec la solution à 2/1000.

Dans les deux cas, la phase toxique survient assez rapidement et l'amplitude diminue progressivement. Les troubles du rythme apparaissent alors; outre le ralentissement déjà signalé et quelques extrasystoles isolées, on observe de l'alternance avec diminution progressive d'une pulsation sur deux, puis disparition de celle-ci, de façon à constituer le type de dissociation auriculo-ventriculaire $\frac{2\,O}{1\,V}$. Finalement, on constate de petites pauses diastoliques qui s'exagèrent jusqu'à l'arrêt du ventricule en diastole; les oreillettes ne s'arrêtent que tardivement.

Si on fait à nouveau circuler le liquide de Ringer-Locke dans le cœur ainsi arrêté, celui-ci se remet progressivement à battre, mais il demeure très sensible à l'action du toxique et un nou-

[1] Busquet et Pachon. *Jour. de Physiol. et Path. gén.*, 1909, t. XI, p. 810.

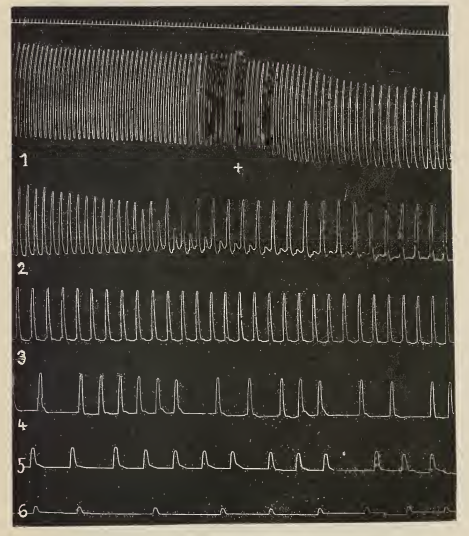


Fig. 2. — Action de l'ω-méthoxyméthyléphédrine, employée en perfusion, sur le cœur isolé de grenouille.

Ligne 1. — Rythme normal ; en +, passage d'une solution de Ringer-Locke additionnée de 2/1000 de l'ω-méthoxyméthyléphédrine.

Ligne 2. — Suite du tracé 1 ; alternance, et à la fin dissociation auriculoventriculaire (2 contractions de l'oreillette pour 1 du ventricule).

Ligne 3. — Dissociation auriculo-ventriculaire

Ligne 4. — Dissociation plus accentuée ; elle s'exagère encore en (5).

Ligne 6. — Dissociation très accentuée ; rythme très ralenti précédant l'arrêt total du ventricule.

veau passage de la solution active l'arrête presque immédiatement en diastole.

III. — Action sur les appareils circulatoire et respiratoire chez le chien.

J'ai opéré sur des chiens préalablement anesthésiés par le chloralose, employé en solution au centième préparée extemporanément et à raison de 10 centigrammes par kilogramme d'animal.

L'injection a été faite par la veine saphène au moyen d'une canule placée à demeure et par laquelle on peut ultérieurement injecter la substance à essayer. La canule communiquant avec le manomètre a été introduite dans l'une des carotides ; la pression artérielle est enregistrée par le kymographe de Ludwig. L'explorateur thoracique à deux ampoules de Marey permet de relever le rythme respiratoire.

Le chlorhydrate de la méthoxyméthyléphédrine a été injecté en solution au dixième. Je donnerai à titre d'exemple les deux expériences suivantes faites, l'une sur le chien normal, l'autre sur un chien atropiné. Étant donné le peu de substance dont je disposais, je me suis limité à l'étude des doses faibles, soit environ un quart de centigramme à deux centigrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE I

Chien mâle, 10 kilos, chloralosé. J'ai enregistré simultanément les variations de volume du rein, de la pression artérielle et de la respiration.

Au début de l'expérience, la valeur moyenne de la pression est 12 centimètres de mercure ; on note 180 pulsations et 7 à 8 respirations par minute.

Première injection. — On injecte dans la saphène 0,0025 par kilo (soit en tout 0,025 dissous dans 1 centimètre cube d'eau physiologique). La pression artérielle subit momentanément une légère élévation (1 centimètre de Hg environ) puis, quelques secondes après, elle revient à sa hauteur primitive. Simultanément à cette faible modification de la pression, le nombre des pulsations diminue, tombe à 160 et se maintient sensiblement à ce taux pendant quelques minutes.

Le rythme respiratoire se ralentit légèrement au moment de l'injection.

Quant au volume du rein, il augmente progressivement, témoignant ainsi d'une vasodilatation rénale manifeste.

Deuxième injection. — On injecte 0 gr. 01 par kilo (soit en tout 0 gr. 10 dissous dans 1 centimètre cube d'eau salée). On constate que la pression

artérielle demeure sensiblement au même niveau, tandis que la courbe de volume du rein subit une ascension qui traduit, comme dans le cas précédent, une vasodilatation rénale réelle.

La fréquence des pulsations n'est guère modifiée, quoique cependant elle manifeste des maxima très nets pendant les périodes respiratoires (jusqu'à 200 pulsations par minute) et des minima allant jusqu'à 140 pulsations par minute pendant les périodes d'apnée.

La respiration déjà irrégulièrement périodique avant l'expérience (phénomène bien connu dû au chloralose) est devenue d'une remarquable périodicité et s'est ralentie notablement : apnées de 24″ à 30″ et groupes de 3 à 5 respirations. Cette périodicité a disparu après la section des pneumogastriques mais s'était maintenue lors de la section d'un seul.

EXPÉRIENCE II

Chien mâle, 7 kilos, chloralosé, atropiné.

1° Après l'injection d'une dose de 0 gr. 0071 par kilo (en tout 0 gr. 05), on observe une faible et passagère élévation de la pression artérielle avec ralentissement des pulsations qui passent de 163 par minute à 150. En même temps, il y a momentanément vasodilatation rénale passive.

2° Après injection de 0 gr. 0214 de substance par kilo (soit en tout 0 gr. 15), la pression artérielle subit une chute de courte durée, pendant laquelle le rein est lui-même faiblement vasoconstricté. Pendant toute cette période les pulsations sont nettement ralenties ; l'atropinisation a donc laissé persister ce phénomène du ralentissement.

Dans cette expérience je n'ai pas observé de modifications de la respiration.

En résumé, aux doses que j'ai employées (0,0025 à 0,025 par kilogramme), le chlorhydrate de méthoxyméthyléphédrine n'exerce pas d'action appréciable sur la pression artérielle. Les seules modifications qu'on observe sont inconstantes et passagères, et l'appareil rénal paraît suivre passivement ces variations. Le rythme respiratoire subit momentanément une diminution qui ne se produit pas chez le chien atropiné. Le seul phénomène constant et durable, quelle que soit la dose injectée, consiste en un ralentissement des pulsations qui paraît être d'origine cardiaque, puisqu'il persiste chez l'animal atropiné.

En ce qui concerne la destinée de cette substance dans l'organisme du chien ainsi traité, j'ai constaté qu'elle était très rapidement éliminée par les reins. J'ai pu en effet la retrouver dans l'urine recueillie au moyen d'une sonde pendant l'expérience même. Cette urine précipite directement en blanc par l'acide silico-tungstique.

IV. — Étude des propriétés anesthésiques du dérivé benzoylé de l'ω-méthoxyméthyléphédrine (HCl).

1° Action générale sur la grenouille.

J'ai pu produire une anesthésie complète de la grenouille avec disparition totale des réflexes par l'injection dans un des sacs lymphatiques dorsaux, d'une quantité suffisante d'une solution au centième de ce dérivé benzoylé.

La dose qu'il convient d'employer pour obtenir cette anesthésie totale est voisine de 0 gr. 125 par kilogramme.

On constate après trois ou quatre minutes environ l'abolition des mouvements volontaires, suivie bientôt d'une courte période de réflectibilité exagérée, après laquelle celle-ci disparaît entièrement. L'anesthésie est complète à ce moment. Le cœur continue à battre régulièrement, les muscles sont relâchés et le corps de l'animal est flasque. Chez une grenouille de 60 grammes qui avait reçu 7 mgr. 5 de la substance, l'anesthésie complète a duré vingt-cinq minutes ; à ce moment, l'animal commence à revenir progressivement et complètement à lui, présentant dans l'ordre inverse la même série des phénomènes déjà observés : d'abord l'apparition lente des réflexes, puis les mouvements volontaires.

Pour une dose inférieure à 0 gr. 125 par kilogramme, je n'ai pas pu produire d'anesthésie totale. L'animal est seulement engourdi ; il a conservé la plupart de ses réflexes et sa sensibilité est légèrement atténuée.

Dans le cas précédent, il s'agit vraisemblablement d'une anesthésie du système nerveux central et non d'une anesthésie périphérique ; s'il n'est pas possible de le démontrer pour les nerfs sensitifs, du moins il en est bien ainsi pour les nerfs moteurs. En effet, après avoir mis à nu le nerf sciatique d'une grenouille normale et constaté qu'il réagit sous l'excitation d'un faible courant induit, si on produit alors l'anesthésie totale par l'injection sous-cutanée de la dose nécessaire, on observe que, au moment où l'animal ne répond plus à aucune excitation extérieure, le même courant induit agissant directement sur le sciatique, produit encore une contraction musculaire d'une intensité semblable à celle constatée avant l'anesthésie.

2° Action sur les troncs nerveux de la grenouille.

J'ai opéré sur des grenouilles dont la moelle était complètement détruite. On met à nu le nerf sciatique sur une courte portion de son trajet ; on coupe le tendon du muscle gastrocnémien près de son insertion postérieure et on le relie par un fil à ce niveau, avec un myographe de Marey. L'excitation du sciatique au moyen d'un courant induit, provoque une contraction musculaire énergique qui s'inscrit sur le cylindre ; un signal note le moment de l'excitation.

Si on entoure alors pendant quelques minutes le trajet découvert du sciatique avec un coton imbibé d'une solution au vingtième du dérivé benzoylé de la méthoxyméthyléphédrine et qu'on excite à nouveau le sciatique, on constate que le muscle ne réagit pas ; il ne se contracte plus du tout, même pour un courant d'intensité maximum. Et cette anesthésie dure plus d'une demi heure.

Avec une solution au centième, on constate une diminution de l'excitabilité du sciatique, mais on n'obtient jamais la suppression complète observée avec la solution concentrée dans l'expérience ci-dessus.

3° Action sur la muqueuse linguale de l'homme.

Par application sur la langue d'une goutte d'une solution au centième du dérivé benzoylé, on perçoit une saveur amère et piquante ; puis, après quelques instants, on constate une insensibilité manifeste de la région environnante. Cette anesthésie locale se produit un peu plus tardivement qu'avec les composés analogues : cocaïne, stovaïne, phénylstovaïne..., elle est toutefois nettement positive, alors que certains anesthésiques locaux tels que la novocaïne ne possèdent pas cette propriété.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Partie chimique.

I. J'ai montré dans le présent travail, que la réaction de fixation de IOH sur l'éther méthylique de l'alcool cinnamique se fait normalement et qu'elle conduit à la monoiodhydrine du glycol correspondant $C^6H^5 - CHOH - CHI - CH^2OCH^3$.

Cette iodhydrine de structure linéaire, soumise à l'action de l'azotate d'argent, perd les éléments de l'acide iodhydrique et subit une transposition moléculaire qui la transforme en aldéhyde ramifiée,

$$C^6H^5 - CH\begin{cases} CHO \\ CH^2OCH^3 \end{cases}$$

dont j'ai établi la structure et dont j'ai préparé de nombreux dérivés.

Avec la potasse sèche, la même iodhydrine m'a fourni sans transposition, l'oxyde d'éthylène linéaire correspondant.

Traitée par la diméthylamine, elle m'a donné un nouvel amino-alcool voisin de l'éphédrine, l'ω-méthoxyméthyléphédrine,

$$C^6H^5 - CHOH - CH\begin{cases} N(CH^3)^2 \\ CH^2OCH^3 \end{cases}$$

j'ai préparé un certain nombre de dérivés de cette base, et parmi ceux-ci le chlorhydrate et le dérivé benzoylé, dont l'étude pharmacodynamique fait l'objet de la deuxième partie de ce travail.

II. La fixation des éthers de l'acide hypoiodeux sur l'éther cinnamylméthylique, m'a fourni les alcoyliodhydrines corres-

pondantes, beaucoup plus stables que l'iodhydrine du glycol, puisqu'elles distillent sans se décomposer et qu'elles réagissent très difficilement avec la diméthylamine.

J'ai démontré la constitution de ces iodhydrines, en les faisant réagir sur la potasse alcoolique et hydrolysant le dérivé éthylénique ainsi obtenu. Au cours de cette hydrolyse, j'ai constaté la curieuse transformation de $C^6H^5 — C (OCH^3) = CH — CH^2OCH^3$ en $C^6H^5 — CO — CH = CH^2$.

III. A l'exception des éthers méthylique et éthylique de l'alcool cinnamique déjà connus, les composés que j'ai étudiés dans ce travail sont des corps nouveaux, dont j'ai décrit avec soin les diverses constantes physiques et les principales propriétés.

Partie pharmacodynamique.

I. La toxicité du chlorhydrate de l'*ω-méthoxyméthyléphédrine*, base tertiaire, sur la souris blanche, est d'environ 1 gr. 33 par kilo; c'est donc une substance un peu moins toxique que les dérivés monophénoliques du même groupe : hordénine et homordénine.

L'action constante exercée sur le cœur de grenouille par ce chlorhydrate de l'ω-méthoxyméthyléphédrine, consiste en un ralentissement progressif du nombre des pulsations; dans certains cas, il y a une légère augmentation de l'amplitude, mais le plus souvent, l'action toxique prédomine, se traduisant par des troubles du rythme et finalement par l'arrêt diastolique du ventricule.

Chez le chien, l'injection intra-veineuse de 1 centigramme de la méthoxyméthyléphédrine, ne produit aucune modification durable, ni du côté de la pression artérielle, ni du côté de l'appareil rénal; le seul phénomène observé consiste en un ralentissement passager de la fréquence des pulsations, ralentissement qui se produit également chez l'animal atropinisé.

II. Le chlorhydrate du dérivé benzoylé de l'*ω-méthoxyméthyléphédrine* possède, comme toutes les substances de

4

même nature, des propriétés anesthésiques locales manifestes.

Sur la muqueuse linguale, ces effets se produisent plus tardivement qu'avec les anesthésiques analogues, stovaïne, phénylstovaïne, etc.

Appliquée sur un trajet nerveux, elle en diminue progressivement la conductibilité, qu'elle finit par abolir.

Quelques milligrammes de cette substance suffisent pour produire chez la grenouille une véritable anesthésie générale avec disparition des réflexes, comme le fait la cocaïne.

A part l'intensité d'action qu'il est difficile d'apprécier, l'ω-méthoxyméthyléphédrine se comporte donc exactement comme tous les anesthésiques locaux. Ainsi se confirme une fois de plus cette loi générale de pharmacodynamie : « Tous les éthers benzoïques des amino-alcools sont des anesthésiques locaux (1) »

Vu, bon a imprimer :
Le président de la Thèse :
Béhal.

Vu :
Le directeur de l'Ecole :
H. Gautier.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur :
L. Liard.



(1) En réalité, cette loi doit se formuler plus exactement comme suit : « Tous les éthers benzoïques des amino alcools sont anesthésiques sauf lorsque ceux-ci présentent une isomérie cis-trans, auquel cas l'un seulement des isomères fournit un benzoate anesthésique » Tiffeneau, : Des groupements atomiques actifs au point de vue pharmacodynamique. Bull. gén. thér., 1911)

ÉVREUX, IMPRIMERIE CH. HÉRISSEY, PAUL HÉRISSEY, SUCCr

